

ÉLIMINATION DU CÁCODYLATE DE SOUDE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le Novembre 1900

PAR

Elie BADEL

Pharmacien de 1^{re} Classe

Interne des Hôpitaux de Montpellier (N° 1, Concours 1898)

Lauréat de l'Ecole supérieure de Pharmacie

Concours 1897, Mention honorable

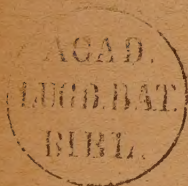
Concours 1898, Méd. d'argent. — Trav. prat. chim., Méd. d'argent

Concours 1899, Ment. très hon. — Trav. prat. chim. et phys., Méd. de bronze

Lauréat de l'Université (Prix Jean Diacon).

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)



MONTPELLIER

IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL

Imprimeurs du *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est*

—
1900

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

PROFESSEURS

MM. G. MASSOL (I. P. )	DIRECTEUR.	<i>Physique.</i>
L. COURCHET (I. P. )		<i>Hist. natur. des médicaments et Botanique.</i>
C. ASTRE (I. P. )		<i>Chimie générale.</i>
JADIN (A. )	chargé du cours....	<i>Pharmacie.</i>
FONZES-DIACON (A. )	ch. du c.	<i>{ Chimie analytique et Toxicologie.</i>

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. PLANCHON, agrégé.....	<i>Organograph. et mat. méd.</i>
JADIN, agrégé.....	<i>Pharmacie galénique.</i>
IMBERT, agrégé.....	<i>Chimie minérale.</i>
FONZES-DIACON, agrégé.....	<i>Analyse qualitative.</i>
BELUGOU, chargé de cours.....	<i>Minéralogie et Hydrolog.</i>
GAUCHER, chargé de cours.....	<i>Botanique cryptogamique.</i>

AGRÉGÉS

MM. PLANCHON (A. )
JADIN (A. )
IMBERT (A. )
FONZES-DIACON (A. )

Secrétaire : H. GOT (I. P. )

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

E. BADEL

A Monsieur le Professeur Agrégé HENRI IMBERT

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DES RECHERCHES CHIMIQUES

A Monsieur le Professeur Agrégé JADIN

PHARMACIEN EN CHEF DES HÔPITAUX

E. BADEL

ÉLIMINATION DU CACODYLATE DE SOUDE

INTRODUCTION

Depuis quelques années déjà, la médication cacodylique a pris une importance qui s'accroît de jour en jour, si l'on en juge par les nombreuses communications dont les cacodylates font actuellement l'objet. Ce mode de traitement n'est pas absolument récent. Jockheim¹, de Darmstadt, l'introduisit dans la thérapeutique vers 1850. Il fut encore employé en Allemagne par Renz et d'autres praticiens, mais, probablement par suite des impuretés contenues dans les sels et des accidents qui en résultaient, cette médication ne tarda pas à tomber dans l'oubli.

En ces derniers temps, le professeur Ar. Gautier signala au docteur Danlos l'acide cacodylique comme contenant une forte proportion d'arsenic et jouissant d'une innocuité relative vis-à-vis de l'organisme. Depuis lors, l'acide cacodylique, ou mieux les cacodylates, ont été préconisés surtout par Danlos, Renaut, Rille, Balzer, etc.

¹ *Draggendorf*. Manuel de Toxicologie. Trad. Ritter, pag. 53.

Ar. Gautier¹ a rapporté le succès obtenu par cette méthode dans un cas d'anémie grave, un cas d'impaludisme et trois cas de tuberculose confirmée. Son emploi a été étendu à la dermatologie par Danlos², Rille³ de Vienne et Balzer⁴. D'autre part, Renaut⁵ de Lyon constatait, dans certains cas de tuberculose et de diabète, l'avantage de la médication cacodylique ; dès lors les praticiens faisant usage de cacodylate deviennent de plus en plus nombreux, soit à l'étranger, soit à Paris, soit en province (Burlureau, Roustan, Letulle, Garaud, Dalché, Grasset, etc.).

Les diverses combinaisons d'acide cacodylique successivement mises en usage ont été le cacodylate de soude, celui de fer, celui de mercure, les cacodylates de gaiacol et de créosote.

L'innocuité de ces corps résulte de nombreuses expériences ; d'après Rabuteau⁶, l'acide cacodylique serait toxique seulement dans les proportions de 0^{gr}40 à 0^{gr}90 par kilogramme d'animal. On cite les cas de malades ayant pu absorber, sans accident d'ailleurs, des doses de 2 à 3 gram. de sel de soude. Au début, Danlos l'ordonnait dans les proportions de 0^{gr}40, 0^{gr}60 et même 0^{gr}80 ; actuellement toutefois, on administre 0^{gr}05 à 0^{gr}10 en injection hypodermique et 0^{gr}05 à 0^{gr}25 par voie digestive et par jour, et il n'y a guère

¹ A. Gautier. Acad. de médecine, 6 juin 1899.

² Danlos. Société de dermatologie, juin 1896 et société médicale des Hôpitaux, 19 juin 1899.

³ Rille. Wiener. dermat. Gesellsch., 28. octobre 1896 et Wissenschaft, Erze Gesellsch. 25 février 1899.

⁴ Balzer, Ann. de dermat., 8 juillet 1897.

⁵ Renaut. Acad. de médecine, 30 mai 1899 et Société médicale des Hôpitaux, mars 1900.

⁶ Rabuteau. Société de biologie, 24 juin 1882,

qu'en dermatologie où les doses s'élèvent à 0^{gr}20 et 0^{gr}40.

Les modes d'administration de ces médicaments, et c'est surtout du cacodylate de soude que je m'occuperai ici, sont l'absorption par le tube digestif et l'injection par voie hypodermique.

Dès le début, un inconvénient de la voie digestive a été signalé, inconvénient qui se produit surtout lorsqu'on donne des doses un peu massives de médicament. Le malade lui-même signale l'odeur alliagée qui se dégage de son haleine, de sa sueur et de ses urines. Cette odeur est attribuée par Gautier à de l'oxyde de cacodyle formé, en quantité inconnue, par suite de la réduction de l'acide cacodylique dans le tube digestif. D'après Danlos d'une part et Heilier¹ d'autre part, l'odeur alliagée serait due plutôt à du sulfure de cacodyle.

Des inconvénients plus graves ont été signalés notamment par Danlos. Sous l'influence de fortes doses de cacodylate, «certains malades ont éprouvé des coliques, et des poussées quelquefois fébriles de dermatite exfoliative.»

Pareils inconvénients ne se présentent pas, ou se présentent très rarement, lorsque le médicament est administré par voie hypodermique ; pour le docteur Robert Simon², une odeur alliagée qui se produit dans ces conditions est l'indice à peu près certain que le cacodylate est impur.

Devant l'importance que prenait cette médication, M. Henri Imbert a bien voulu me confier la tâche d'étudier le mode d'élimination et la localisation du cacodylate de soude afin d'en tirer, si possible, des indications au double point de vue thérapeutique et médico-légal. L'importance de cette idée

¹ Heilier. Injections rect. d'arsenic. Acad. de méd. 30 mai 1899.

² Robert Simon. Gaz. hebd. de Méd., et de Chir., 1900, n° 16.

ressort de la question posée par le professeur Hayem¹ à Ar. Gautier lui-même. Étant donné la haute teneur en arsenic de l'acide cacodylique (54,3 %), que devient ce médicament dans l'organisme ; s'élimine-t-il plus ou moins rapidement, se localise-t-il de préférence dans tels ou tels organes, subit-il une transformation ?

Telles sont les questions auxquelles il convenait de répondre, mais il me semble également important de comparer les diverses solutions que l'on peut ainsi obtenir à celles qui ont déjà été publiées au sujet de l'arsenic minéral. Ceci conduit à diviser le sujet ainsi qu'il suit :

1^o Aperçu rapide des travaux faits sur l'élimination de l'arsenic minéral ;

2^o Recherche et dosage de l'arsenic après introduction de l'acide cacodylique dans l'organisme ou les liquides organiques ;

3^o Élimination du médicament par les urines et forme sous laquelle il est éliminé ;

4^o Recherche des autres voies d'élimination ;

5^o Localisation ;

6^o Conclusions.

Ces conclusions, qui ne comportent évidemment que la précision des expériences de chimie biologique, sont pourtant le résultat de longues et minutieuses recherches. J'ai d'ailleurs eu le bonheur d'être constamment guidé et encouragé par mon cher maître M. Henri Imbert. Il ne m'a jamais épargné ni son temps, ni ses savants conseils, et, si j'ai pu mener à bonne fin ce travail que j'aurais voulu plus digne

¹ Ac. de méd. 6 juin 1899.

de lui, tout le mérite en revient à ce dévoué professeur.

Je garderai aussi le meilleur souvenir de mon chef de service, M. le professeur Jadin, qui pendant mes trois années d'internat n'a cessé de faciliter mes études et de me donner de nombreuses marques de sympathie.

Que ces deux maîtres soient assurés de mon respectueux attachement et de ma profonde reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

Aperçu rapide des travaux faits sur l'élimination et la localisation de l'arsenic minéral.

L'élimination de l'arsenic minéral paraît dépendre et de la nature de la combinaison ingérée et des proportions absorbées, et même, semble-t-il, de la nature des substances mélangées au toxique. Si, en effet, le composé arsenical a été pris à doses massives, l'élimination est rapide. Il ne paraît y avoir en quelque sorte qu'une diffusion du toxique dans l'organisme sans localisation bien marquée. A petites doses, mais souvent répétées, par exemple dans le cas de l'empoisonnement chronique, l'élimination est toujours très longue. Bien que Nothnagel et Rossbach assignent 2 à 3 jours à la durée du phénomène, pour Orfila cette durée est beaucoup plus longue (1 mois) et pour Chatin elle est de 12 à 15 jours ; d'autre part, Brouardel et Pouchet¹ ont pu retrouver de l'arsenic dans le tissu spongieux des os (crâne, vertèbres), 5 semaines après toute cessation de médication arsenicale.

Certaines circonstances peuvent au surplus, modifier la marche de l'élimination. D'après Chopuis², de l'acide arsé-

¹ Brouardel et Pouchet, *Ac. de médéc.*, 2 juillet 1889.

² Chopuis, *Influence des corps gras sur l'absorption de l'arsenic*. Thèse Lyon 1879.

nieux préalablement mélangé à du beurre et introduit dans l'économie n'apparaît dans le sang que 7 ou 8 heures après, mais l'élimination est alors plus rapide. C'est ainsi que pour une forte dose, un chien de 5 kilogr. 500, après absorption de 0 gr. 30 d'acide arsénieux mêlé à du beurre, n'avait plus d'arsenic dans ses urines au bout du septième jour.

Un autre chien de 4 kilogr. 275 a absorbé tous les jours, du 1^{er} au 11 août, 0 gr. 05 d'acide arsénieux, soit en totalité 0 gr. 50. Il n'en a plus été retrouvé dans ses urines le 17 août, c'est-à-dire 7 jours après cessation du traitement. Le 19, il a été sacrifié et aucun de ses organes ne contenait de métalloïde, sauf toutefois la peau et les poils avant lavage.

Les voies d'élimination du toxique sont nombreuses. La plus grande partie du poison s'élimine par les reins, mais on en retrouve aussi, dans la bile, les muqueuses, les glandes et la peau.

Dans les reins, suivant Roussin, il se retrouverait à l'état d'arséniate ammoniac-magnésien. Toutefois, après absorption des composés arsenicaux mélangés à un corps gras, la mixture magnésienne ne précipite plus d'arsenic bien qu'on puisse encore déceler ce corps à l'appareil de Marsh, ce que Chapuis explique en admettant la production d'une combinaison arsenicale organique, peut-être une arsine. Selmi a également trouvé un composé volatil analogue dans les urines excrétées à la suite d'un traitement arsenical imposé à des animaux.

Les auteurs sont d'avis partagés sur la question de la localisation. Pour les uns, on trouverait l'arsenic minéral surtout dans le foie qui emmagasinerait ce poison comme il le fait pour d'autres (cuivre, mercure, zinc, antimoine), en leur faisant perdre de leur pouvoir toxique. Cet organe agit ainsi

sur la plupart des alcaloïdes, sur les poisons microbiens et vis-à-vis des nombreuses substances toxiques qui se forment constamment dans l'organisme.

Garnier¹ recommande de le rechercher dans le foie. Il explique cette prédilection par le fait que le foie recevrait l'arsenic par voie d'absorption et par voie d'élimination.

Chapuis pense de même : « Dans l'empoisonnement lent, dit-il, l'expert en dehors du tube digestif trouvera une certaine proportion d'arsenic dans le foie, les reins, les urines, dans les muscles et le sang et fort peu dans le cerveau et la moelle² ».

Ludwig en trouve aussi surtout dans les reins, le foie, moins dans les muscles et le cerveau. Mais ses résultats ne sont pas très concordants. Quoi qu'il en soit, il en a toujours trouvé une certaine quantité dans les os, longtemps après l'ingestion.

Pour d'autres auteurs, au contraire, l'arsenic se localiserait de préférence dans les tissus nerveux.

Scolosuboff³, à la suite d'expériences faites sur des chiens, des lapins, des grenouilles et des cobayes, auxquels il avait donné des doses croissantes d'anhydride arsénieux, trouvait à l'autopsie trois fois plus d'arsenic dans le cerveau et la moelle que dans le foie et trente fois plus que dans les muscles. Ces expériences sembleraient apporter ainsi une preuve à la théorie de A. Gautier, pour qui l'arsenic tendrait à se substituer au phosphore dans les lécithines et nucléïnes de l'économie, corps qui se trouvent surtout dans le système nerveux, les globules blancs et d'une façon générale, les noyaux cellulaires. Des expériences de Besredka⁴ il résulte-

¹ Garnier. Localisation de l'arsenic dans le foie. Nancy 1883.

² Chapuis. Traité de Toxicologie. Chap. I.

³ Scolosuboff. C. R., Ac. Sc. tom. LXXXI. pag. 239 et 241, 1875.

⁴ Besredka. Ann. de l'Institut Pasteur, 1899, pag. 49 et 209.

rait en effet qu'un composé d'arsenic minéral soluble ou insoluble, introduit sous la peau, serait pris par les leucocytes très riches en nucléines phosphorées, tandis que le sérum n'en contiendrait pas. Les leucocytes ne l'engloberaient pas seulement, ils lui feraient subir une sorte de *digestion intracellulaire* transformant l'arsenic minéral en arsenic organique moins toxique (100 fois moins suivant l'auteur) et qui agirait ensuite sur l'économie et les centres nerveux. Ce serait là un véritable phénomène phagocytaire.

Il est bon de rapprocher de cette opinion les expériences de Delpeuch¹ qui l'ont amené à cette conclusion que l'arsenic se fixe sur les globules sanguins. On le retrouve dans le caillot à l'exclusion du sérum.

Besredka ne nie d'ailleurs pas le rôle du foie : « Il y a, dit-il, probablement dans le foie des cellules qui subissent l'accoutumance, laquelle se traduit par la propriété qu'elles acquièrent d'emmagasiner des quantités de plus en plus considérables de poison. Après avoir injecté une dose mortelle à un animal, faisons reposer l'animal pendant un certain temps (8 à 15 jours), puis reprenons l'expérience. Si 8 jours après l'ingestion de la deuxième dose mortelle on sacrifie l'animal, on est étonné de la quantité d'arsenic que contient le foie en comparaison d'autres organes ».

Ogier², à la suite de ses expériences personnelles, semble pencher du côté de A. Gautier et de Scolosuboff, mais il fait ressortir que cette répartition peut varier d'une espèce à l'autre et qu'il est peu-têtre imprudent de conclure de l'animal à l'homme.

¹ Delpeuch. De l'action de l'arsenic sur le sang. Paris 1880.

² Ogier. Chimie toxicologique. Chap. I.

Il faut encore citer des expériences récentes qui ne manquent pas d'intérêt.

Veyrières et Frenkel¹ ont fait prendre, du mois de juillet au mois de novembre 1899, de l'eau de la Bourboule, pour toute boisson, à de jeunes agneaux. « Le résultat de l'analyse, disent-ils, montre que l'arsenic s'était surtout emmagasiné dans la *laine* et la *peau*, puis dans les reins, le sang et le foie, en seconde ligne viennent le corps thyroïde, la rate, les os; les muscles et le cerveau n'en fournirent aucune trace. Quant au sang, il a été analysé en masse, aussi nous semble-t-il impossible de dire si l'arsenic était fixé sur les globules blancs comme l'a dit Besredka ». Ces auteurs expliquent même par là les bons effets de cette eau dans le traitement des dermatoses.

Cette prédilection de l'arsenic pour la peau et ses appendices n'est d'ailleurs pas discutée, et tous les auteurs ont fait cette constatation. C'est ainsi que 40 gr. de cheveux ont suffi à Brouardel, dans un cas d'empoisonnement chronique, pour produire un anneau arsenical important. Chapuis, dans ses diverses expériences sur des chiens, qu'il soumettait à un traitement arsenical, a toujours trouvé de l'arsenic dans la peau et les poils, surtout dans les poils non lavés, alors même qu'il avait disparu dans tous les autres organes.

La question de la localisation de l'arsenic dans l'organisme, et par suite de la recherche médico-légale de ce toxique, semble s'être compliquée à priori, ces derniers temps, par la belle découverte du professeur A. Gautier : l'existence *normale* de l'arsenic dans l'organisme². Mais en

¹ Veyrières et Frenkel. Soc. franç. de dermat. et de syphiligr., 7 juin 1900.

² A. Gautier. C. R. Ac. Sc. tom. CXXIX, pag. 929, 4 décembre 1899, tom. CXXX, pag. 284, 5 février 1900.

même temps que le savant professeur faisait naître la difficulté, il en donnait la solution. Il convient de dire ici quelques mots de cette découverte de l'arsenic normal. L'auteur a trouvé, en effet, de l'arsenic en proportions notables dans la glande thyroïde ($0^{\text{m}}_{\text{gr}}, 75$ p. 100 gr. d'organes frais), dans la glande mammaire ($0^{\text{m}}_{\text{gr}}, 13$ p. 100 gr. d'organes frais), des traces non dosables dans le thymus, des quantités variables, parfois nulles, dans le cerveau, enfin des traces dans les organes suivants, rangés par ordre décroissant de quantités d'arsenic trouvé : poils, cheveux, cornes, peau, lait, os.

Par contre, le foie, les reins, la rate, les muscles, les testicules et la matière séminale, le pancréas, les muqueuses, le tissu cellulaire, les lymphatiques, les glandes salivaires, les capsules surrénales, la moelle osseuse, les poumons, le sang, les urines, n'en contiennent pas. Dans les fèces, il ne s'en trouve que des quantités tellement faibles qu'on peut les considérer comme nulles.

Cet arsenic normal, dont la présence serait due à certains aliments d'origine végétale (choux, navets, pommes de terre), ou d'origine animale (lait, thymus), se substituerait au phosphore dans les lécithines et les nucléines, corps surtout abondants dans la glande thyroïde, et contenant de l'iode associé à l'arsenic. Ce dernier s'élimine ensuite par la peau et ses annexes chez l'homme, et les organes génitaux chez la femme. Je laisse la parole au professeur Ar. Gautier : « Les protéïdes thyroïdiennes arsenicales et iodées activent la vie générale et la reproduction des tissus, mais elles sont plus particulièrement attirées par les organes d'origine ectodermique, le cerveau et surtout la *peau*. Celle-ci les utilise à la poussée des cheveux et

des poils et à la formation du derme. L'arsenic et l'iode de cette origine se désassimilent ensuite, chez le mâle, par la chute des cheveux, du poil, des cornes et par la desquamation épidermique. Chez la femelle, le surplus de ces principes richement phosphorés, arsenicaux et iodés, se détourne périodiquement vers les organes génitaux, qui les utilisent pour le développement du fœtus, s'il y a eu fécondation, ou qui les rejettent au dehors dans le cas contraire¹. »

Cette découverte aurait, comme le dit A. Gautier, « inquiété les consciences » si en même temps l'auteur n'avait montré que c'est par son procédé spécial de recherche permettant de retrouver dans un organe ($1/20.000.000$) de son poids d'arsenic, que la présence d'arsenic normal a pu être mise en évidence². Comme il a été indiqué plus haut, à côté de la difficulté posée a été donnée la solution de la question, puisqu'il est démontré que certains organes ne contiennent pas d'arsenic et que sur ces organes surtout devront porter les efforts du chimiste pour une expertise médico-légale. A. Gautier a même prévu le cas où durant la putréfaction cadavérique l'arsenic normal se répandrait partout. Dans ces conditions, les proportions en deviennent si faibles, par rapport au poids des organes ($1/200.000.000$, du poids du corps d'un homme, en supposant que la quantité d'arsenic normal soit le double de celle trouvée dans les expériences) que, même avec la méthode délicate de recherche indiquée par lui, il deviendrait impossible de le déceler.

¹ A. Gautier. C. R. Ac. Sc. tom. CXXXI, pag. 361, 6 août 1900.

² A. Gautier. Ann. Ch. et Phys. 5^e série, tom. VIII, pag. 384. 1876 et C. R. Ac. Sc. CXXIX, pag. 936, 1899.

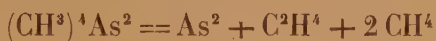
CHAPITRE II

Recherche et Dosage de l'arsenic introduit à l'état d'acide cacodylique dans les milieux organiques.

Pour effectuer cette recherche, que j'ai faite avec M. H. Imbert, nous avons tout d'abord pensé que l'acide cacodylique serait réductible par l'hydrogène naissant suivant l'équation :



Le cacodyle qui pouvait prendre ainsi naissance, étant décomposable à la température de 400 à 500°, devait donner un anneau d'arsenic métalloïdique à l'appareil de Marsh¹ :



Cette réaction s'effectue bien partiellement. On obtient ainsi un anneau d'arsenic qui ne représente malheureusement qu'une partie de l'arsenic total. En même temps on perçoit à l'extrémité de l'appareil une odeur alliagée très nette. Cependant la flamme, écrasée sur une paroi froide et blanche, ne donne pas de tache.

¹ Würtz. Diction. de chimie tom. I, pag. 423.

La seule méthode permettant de doser l'acide cacodylique au milieu de substances de nature complexe est basée sur la transformation du corps en acide arsénique. Cette transformation ne peut être effectuée sous l'influence de l'acide azotique, même fumant ; en sorte que, dans toutes les opérations qui vont suivre, dans lesquelles l'acide cacodylique s'est trouvé mélangé à de nombreuses matières organiques, la destruction de celle-ci a été faite par la méthode d'Armand Gautier, qui laisse l'acide cacodylique dans l'état où il se trouvait. Sa transformation en acide arsénique est ultérieurement effectuée par calcination avec du nitrate de potasse et de la potasse ¹.

Pour nous assurer que l'on obtenait ainsi l'arsenic de tout le cacodylate de soude qui se trouve dans le liquide, nous avons opéré de la façon suivante : 0^{gr}0025 d'acide cacodylique pur correspondant à 0^{gr}0013 d'arsenic ont été dissous dans 200 cc. d'urine. Le liquide évaporé en consistance d'extrait a été additionné d'un volume d'acide azotique pur et concentré égal à celui du résidu et de deux gouttes d'acide sulfurique, puis chauffé au bain de sable jusqu'à boursoufflement ; pour amener la destruction des matières organiques on a additionné le résidu d'acide sulfurique, puis d'acide azotique, et chauffé jusqu'à émission d'abondantes vapeurs. Le liquide a été ensuite neutralisé par la potasse, et, après évaporation à siccité, le résidu a été oxydé par calcination avec du nitrate de potasse et de la potasse. La masse a été reprise par l'acide sulfurique à chaud pour chasser tout l'acide azotique, puis étendue d'une quantité suffisante d'eau et introduite alors dans un appareil de

¹ H. Imbert et E. Bader, C. R. Ac. Sc. tom. CXXX, pag. 581, 26 fév. 1900.

Marsh en activité. Le poids de l'arsenic trouvé a été de 0^{gr}0012 à 0^{gr}0014.

Comme il résulte des derniers travaux de A. Gautier que l'urine normale ne contient pas d'arsenic, il s'en suit que par ce procédé on peut doser l'acide cacodylique contenu dans une urine ou mélangé à toute autre substance organique.

Dans les opérations qui vont suivre, lorsque le poids de l'arsenic déposé a été trop faible pour être accusé même par une bonne balance, nous avons employé la méthode par comparaison avec des tubes témoins de 0^{mlgr}05, 0^{mlgr}1, 0^{mlgr}3, etc. Les anneaux types ont été obtenus en partant d'une solution d'arséniate de soude dont nous avons déterminé la teneur exacte en arsenic par précipitation à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien et transformation en pyroarséniate de magnésium. Il a suffi alors d'étendre cette solution dans des proportions convenables pour introduire dans l'appareil de Marsh des quantités connues d'arsenic.

Nous signalerons, comme la plupart des auteurs qui se sont occupés du dosage de l'arsenic par cette méthode, que quelquefois l'anneau est souillé de sulfure, quelque précaution que l'on prenne pour éviter cet inconvénient.

CHAPITRE III

Elimination par les urines

J'ai d'abord cherché qualitativement si le cacodylate de soude passait dans les urines. Pour cela il a été employé 1½ litre d'urine d'un malade de l'hôpital Suburbain, du service de M. le professeur Brousse. Ce malade absorbait en potion 0^{gr},50 de cacodylate de soude tous les trois jours. J'ai pu obtenir, en suivant la méthode précédemment indiquée, un bel anneau d'arsenic démontrant le passage du sel dans les urines.

Pour les expériences suivantes, des renseignements précis me permettent d'affirmer que les personnes soumises au traitement du cacodylate de soude n'avaient jamais absorbé d'arsenic sous quelque forme que ce soit. J'ai toujours fait uriner le malade et rejeter le liquide un moment avant l'administration et recueilli les urines à partir de ce moment seulement.

Le volume du liquide mis chaque fois en expérience a été en général de 200 cc. Cependant, les premiers jours, durant lesquels, comme il ressort des observations, la quantité d'arsenic éliminé est la plus forte, les volumes d'urine employés à la recherche ont été quelquefois de 100 cc et même 50 cc. Au contraire, vers la fin, la proportion élimi-

née étant excessivement faible, c'est sur 400^{cc} et même 500^{cc} que j'ai opéré, surtout lorsque le volume d'urine des 24 heures était élevé. D'autres fois je me suis contenté de mélanger les urines de plusieurs jours, d'en mesurer le volume total et d'effectuer le dosage sur une partie aliquote.

L'étude de l'élimination du cacodylate a fait l'objet de deux séries d'expériences, suivant qu'il était administré par la voie stomacale ou par la voie hypodermique.

Je n'ai pas cru devoir m'occuper du cas où l'administration s'effectue par des lavements, les phénomènes d'élimination ressemblent alors à ceux que l'on observe dans l'administration par la voie buccale.

I. — ELIMINATION APRÈS ABSORPTION PAR VOIE STOMACALE.

Expérience I

La première expérience préliminaire que je vais rapporter a été faite en collaboration avec M. H. Imbert¹. Pour être sûrs des résultats, l'un de nous a pris par voie stomacale 0^{gr}20 de cacodylate de soude pur et sec correspondant à 0^{gr}09374 d'arsenic.

La quantité normale d'urine émise par la personne en expérience était de 1,300 à 1,400 cc. par jour. Les quantités à partir de l'ingestion ont été les suivantes par 24 heures :

1 ^{er} jour.....	1331 cc.	5 ^e »	1000 »
2 ^e »	950 »	6 ^e »	1310 »
3 ^e »	940 »	7 ^e »	1460 »
4 ^e »	1050 »		

¹ H. Imbert et E. Badel. Loc. cit. et Ac. de Med., 27 février 1900.

Le cacodylate de soude a donc eu pour effet de diminuer, dans des proportions notables, la quantité d'urine émise. Elle est devenue sensiblement normale à partir du sixième jour. Arm. Gautier a déjà fait la remarque que, pris par voie stomacale, le cacodylate de soude contrarie la sécrétion rénale et fatigue les reins.

Nous avons alors déterminé chaque jour les quantités d'arsenic éliminé en 24 heures. A la première émission du liquide, c'est-à-dire trois heures après l'absorption du sel, le volume a été de 176^{cc} et la quantité d'arsenic de 0^{gr}0024. Le deuxième jour, on perçoit dans l'urine une odeur alliagée qui a disparu à partir du sixième jour.

Les quantités d'arsenic éliminé dans les huit premiers jours sont indiquées dans le tableau suivant :

1 ^{er} jour...	{ 1 ^{re} émission... 176 cc..... 0 ^{gr} ,0024 }	0 ^{gr} ,0359
	{ le reste... 1155 cc..... 0 ,0335 }	
2 ^e »		0 ^{gr} ,0030
3 ^e »		0 ^{gr} ,0015
4 ^e »		0 ^{gr} ,0021
5 ^e »		0 ^{gr} ,0015
6 ^e »		0 ^{gr} ,0026
7 ^e »		0 ^{gr} ,0028
8 ^e »		0 ^{gr} ,0034

La recherche a été faite ensuite à des intervalles de plusieurs jours :

12 ^e jour.....	0 ^{gr} ,0043
15 ^e »	0 ^{gr} ,0014
21 ^e » ..	0 ^{gr} ,0012
28 ^e »	traces

Si on fait les moyennes des quantités éliminées durant ce laps de temps de près d'un mois, et bien que les résultats ainsi calculés ne soient pas très rigoureux, on peut évaluer à $0^{\text{gr}},080$ ou $0^{\text{gr}},082$ la quantité d'arsenic éliminé alors qu'il en a été absorbé $0^{\text{gr}},09374$.

Il résulte de là que :

Le cacodylate de soude a déterminé une diminution passagère de la quantité d'urine émise ;

La presque totalité de l'arsenic est éliminée par les urines ;

L'élimination est surtout considérable le premier jour et s'est prolongée ensuite près d'un mois avec une très grande lenteur.

Enfin Armand Gautier, qui a bien voulu communiquer ces résultats à l'Académie de Médecine et à l'Académie des Sciences, pense que l'arsenic qui ne s'est pas éliminé s'est fixé soit dans la thyroïde, soit dans les cheveux et la peau, et momentanément, sans doute, dans d'autres tissus, ce qui explique la lente élimination de la fin.

Expérience II

M. So..., de l'Asile des aliénés, absorbe le 21 février $0^{\text{gr}},10$ de cacodylate, c'est-à-dire $0^{\text{gr}},0389$ d'arsenic. Ce sel contient de l'eau de cristallisation et, par suite, 83 % seulement de cacodylate de soude pur et sec.

Une heure après l'absorption du médicament, le sujet émet 160 centim. cubes d'urine où il n'y avait pas trace d'arsenic. A la seconde émission de 160 centim. cubes, une demi-heure après la première, on en a trouvé déjà des traces. Les résultats expérimentaux sont consignés ci-après :

DATES	VOLUME D'URINE DES 24 HEURES	QUANTITÉ D'ARSENIC
21 février.	3.800 cc.....	0 ^{gr} ,01356
22 —	4.750	0 ^{gr} ,00855
23 —	3.670	} 0 ^{gr} ,0015
24 —	4.600	
25 —	3.600	
26 —	3.820	
27 —	3.210	
28 —	2.650	0 ^{gr} ,0009
1 ^{er} mars.	2.550	} 0 ^{gr} ,0004
2 —	3.170	
3 —	2.300	
4 —	2.470	
5 —	2.320	
6 —	3.000	Traces.
7 —	3.380	Néant.
8 —	2.750	} Néant
9 —	3.500	
		Total.. 0 ^{gr} ,02491

Il n'y a pas ici de diminution notable du volume de l'urine, soit à cause de la faible dose médicamenteuse, soit à cause des proportions considérables d'urine émise par le malade. C'est dans ce cas particulier que j'ai effectué les dosages quelquefois sur 500 centim. cubes, d'autres fois sur un litre de liquide.

Ici, on peut calculer avec certitude la quantité totale d'arsenic éliminé ; elle a été de 64 % de l'arsenic absorbé, et la majeure partie s'est éliminée durant les deux premiers jours. Enfin l'arsenic a disparu le 13^e jour.

A noter aussi la persistance de l'odeur alliagée du liquide jusqu'au 10^e jour.

Expérience III

M. Sa..., de l'Asile des aliénés, absorbe le 21 février 0^{gr},40 de cacodylate de soude cristallisé qui représentent 0^{gr},155 d'arsenic.

La première émission d'urine, 1 heure après l'absorption, donne 132 centim. cubes de liquide, dans lesquels j'ai retrouvé 0^{mgr},1 d'arsenic.

DATES	VOLUME D'URINE DES 24 HEURES	QUANTITÉ D'ARSEN.
21 févr.	1232 cc { 1 ^{re} émis. 1 h. après. 132 cc. 0 ^{gr} ,0001 le reste 1232 — 132 = 1100. 0 ^{gr} ,0210 }	0 ^{gr} ,0211
22 —	850	0 ^{gr} ,00425
23 —	740	0 ^{gr} ,00375
24 —	770	
25 —	1364	
26 —	1170	
27 —	1200	0 ^{gr} ,00929
28 —	1260	0 ^{gr} ,00150
1 mars	1200	
2 —	1150	
3 —	1170	
4 —	1025	Traces excessives faibles
5 —	1130	
6 —	1165	Traces douteuses
7 —	1138	
8 —	1200	Néant.
9 —	1190	
10 —	1180	Total. 0 ^{gr} ,03989
11 —	1210	

On remarquera encore une diminution très nette du volume du liquide urinaire les 2^e, 3^e, et 4^e jours; la quantité

d'arsenic éliminé est seulement les 25 % de la quantité absorbée.

Cette proportion est relativement faible, mais, étant donné la dose massive ingérée, il est probable qu'une bonne partie du cacodylate de soude a passé directement dans les fèces.

Les proportions éliminées le 1^{er} jour sont notablement plus élevées que par la suite. Cette élimination a duré une vingtaine de jours. L'odeur alliagée a disparu le 8^e.

Expérience IV

M. V..., de l'Hospice des Vieillards, absorbe 0^{gr},40 de cacodylate de soude cristallisé qui contient 0^{gr},155 d'arsenic.

DATES	VOLUME D'URINE DES 24 H.	QUANTITÉ D'ARSENIC
8 Mars	1.130 cc.....	0 ^{gr} ,038
9 —	1.400	0 ^{gr} ,0056
10 —	1.240	0 ^{gr} ,00248
11 —	1.770	0 ^{gr} ,0016
12 —	1.060	0 ^{gr} ,015
13 —	820	
14 —	1.140	
15 —	1.350	0 ^{gr} ,0056
16 —	1.650	
17 —	1.050	
18 —	1.540	Traces.
19 —	1.510	
20 —	1.380	
21 —	1.120	Traces très faib.
22 —	1.560	
23 —	1.610	
24 —	1.320	0 ^{gr} .00061
25 —	1.980	
A Reporter.		0 ^{gr} 05539

DATES	VOLUME D'URINES DES 24 H.	QUANTITÉ D'ARSENIC
		<i>Report.</i> 0 ^{gr} ,05539
26 mars	1.050	0 ^{gr} ,00020
27 —	2.110	0 ^{gr} ,00033
28 —	990	0 ^{gr} ,00016
29 —	1.010	
30 —	1.620	0 ^{gr} ,00078
31 —	1.540	
1 ^{er} Avril	1.760	0 ^{gr} ,00022
2 —	1.470	
3 —	1.170	
4 —	1.250	0 ^{gr} ,00077
5 —	1.190	
6 —	1.140	
7 —	870	Traces.
8 —	1.230	
9 —	1.150	Traces.
10 —	1.160	
11 —	1.250	
12 —	1.170	Néant.
		TOTAL . . . 0 ^{gr} ,05785

En dehors de la confirmation de la plupart des conclusions précédentes, il ressort de ces résultats que 36 % seulement de l'arsenic ingéré est éliminé par les urines probablement pour les mêmes raisons que précédemment.

Expérience V

M. M..., étudiant en pharmacie, absorbe 0^{gr},10 de cacodylate de soude cristallisé, soit 0^{gr},0389 d'As.

Au 4^e jour, il y a une diminution notable du volume du liquide ; 60 % de l'arsenic ingéré est éliminé, ce qu'il faut rapprocher de la faible proportion du cacodylate absorbé.

DATES	VOLUME D'URINE DES 24 H.	QUANTITÉS D'ARSENIC
15 Mars	1.600 cc.....	0 ^{gr} ,0208
16 —	1.030	0 ^{gr} ,0020
17 —	1.100	} 0 ^{gr} ,0008
18 —	600	
19 —	1.000	
20 —	1.090	} Traces bien faib.
21 —	1.410	
22 —	1.180	
23 —	1.170	} Faibles traces.
24 —	730	
25 —	1.900	} Traces.
26 —	2.000	
27 —	1.800	} Traces douteuses.
28 —	1.740	
29 —	1.750	} Néant.
		TOTAL... 0 ^{gr} ,0236

L'odeur alliagée a paru dans l'urine le 5^e jour et disparu le 12^e.

Je réunis ici en un seul tableau les résultats bruts de ces expériences.

N ^O D'ORDRE	QUANTITÉ DE SEL ADMINISTRÉ	QUANTITÉ ÉLIMINÉE P. ‰ D'AS. ABSORBÉ	DURÉE D'ÉLIMINATION
I	0 ^{gr} ,20	86 (?)	28 jours
II	0 ^{gr} ,10	64	15 —
III	0 ^{gr} ,40	25	20 —
IV	0 ^{gr} ,40	36	34 —
V	0 ^{gr} ,10	60	15 —

J'insiste de nouveau sur cette idée que de faible propor-

tions d'arsenic pour 100 éliminées durant les 3^e et 4^e expériences doivent venir surtout de la dose massive à laquelle le médicament a été donné.

Mais il ressort nettement de mes résultats que :

1° Le cacodylate de soude diminue la sécrétion urinaire ;

2° Le sel s'élimine en majeure partie par les urines. Il apparaît dans ce liquide une heure après l'ingestion à peu près, et les plus fortes proportions sont éliminées dès le 1^{er} jour ; puis l'élimination est très lente et peut se prolonger plus d'un mois.

II. — ELIMINATION APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE HYPODERMIQUE.

Expérience I

M. B..., de l'Asile des aliénés, reçoit en injection hypodermique 0^{gr},10 de cacodylate de soude correspondant à 0^{gr},0389 d'arsenic. Les résultats trouvés sont :

DATES	VOLUME D'URINE DES 24 HEURES	QUANTITÉ D'ARSENIC
22 Avril	2030 cc. } 1 ^{re} émis. 1 h. après 200 cc. 0 ^{gr} ,0020 le reste 2030 — 200 = 1830. 0 ^{gr} ,0293	0 ^{gr} ,0313
23 —	2055	0 ^{gr} ,0020
24 —	1720	faib. trac.
25 —	1020	trac. dout.
26 —	1780	trac. dout.
27 —	2690	Néant.
28 —	2550	Néant.
		Total... 0 ^{gr} ,0333

La durée de l'élimination est ici considérablement diminuée puisque, le 6^e jour, on ne trouve plus de trace d'arsenic.

Par contre, celui-ci apparaît rapidement dans les urines. Au bout d'une heure, il en existe déjà des quantités notables, et après 24 heures on retrouve presque tout l'arsenic qui s'élimine par les reins.

Suivant l'observation de A. Gautier, il n'y a pas d'odeur alliagée.

Expérience II

M. L..., de l'Asile des aliénés, reçoit une injection hypodermique de 0^{gr},20 de cacodylate de soude qui contiennent 0^{gr},0778 d'arsenic. Le patient refuse d'uriner une heure après, mais au bout de 3 h. 12 se prête à l'expérimentation. Le produit de la première émission est recueilli à part.

DATES	VOLUME D'URINE DES 24 HEURES	QUANTITÉS D'ARSENIC
1 ^{er} mai	3070 cc. { 1 ^{re} émission — 1030.... 0 ^{gr} 0413 le reste 3070—1030=2040 0 ^{gr} 0160	 0 ^{gr} ,0573
2 —	1860.....	 0 ^{gr} ,005
3 —	1350.....	 0 ^{gr} ,004
4 —	1450.....	 0 ^{gr} ,0015
5 —	970.....	faib. trac.
6 —	1000.....	faibles.
7 —	1560.....	traces.
8 —	1400.....	néant.
9 —	1550.....	néant.
		Total.. 0 ^{gr} ,0678

La quantité éliminée est très forte, 85 % de l'arsenic injecté, mais la rapidité de l'élimination est remarquable.

Plus de la moitié de l'arsenic se retrouve dans les urines après 3 heures 1/2.

Le huitième jour, il n'y a plus d'arsenic.

Pas d'odeur alliagée.

Le volume d'urine paraît avoir diminué.

Expérience III

M. B..., gardien à l'asile des aliénés, reçoit en injection hypodermique 0^{gr},05 de cacodylate de soude. Il a ainsi absorbé 0^{gr},0194 d'arsenic.

DATES	VOLUME D'URINE DES 24 HEURES	QUANTITÉS D'ARSENIC
7 mai	1900 cc. { 1 ^{re} émiss. 1h 1/2 après. 20 cc 0 ^{gr} 001 le rest 1900—200=170) 0 ^{gr} 0068 }	0 ^{gr} ,0078
8 —	1640.....	0 ^{gr} ,0009
9 —	1100.....	faib. trac.
10 —	1310.....	néant
11 —	930.....	néant
12 —	1120.....	néant
		Total ... 0 ^{gr} ,0087

La proportion de substance active éliminée semble beaucoup plus faible que dans les cas précédents. Pour l'interprétation de ces résultats, il faut tenir compte de la faible dose (0^{gr},05) de cacodylate administrée.

La différence entre 0^{gr},0194 d'arsenic introduit dans l'économie et les 0^{gr},0087 retrouvés, soit 0^{gr},0117 représente la quantité de matière médicamenteuse qui s'est éliminée par d'autres voies ou s'est fixée, pour un temps plus ou moins long, sur les divers organes. Cette quantité

est comparable à celle que l'on peut déduire des expériences précédentes. Ainsi, dans la première, 0^{gr}, 0036 et dans la seconde, 0^{gr}, 010 d'arsenic n'ont pas été retrouvés dans le liquide urinaire. Il semble résulter de là que la quantité qui se fixe dans l'organisme ou s'élimine par d'autres voies est presque indépendante de la dose administrée.

Comme dans les expériences précédentes, la majeure partie du médicament se retrouve dans l'urine des premières émissions, et quatre jours après l'injection, le patient n'émet plus d'arsenic.

Pas d'odeur alliagée sensible, mais diminution du volume de l'urine.

En comparant entre elles ces diverses expériences, on constate que pour les deux premières observations 83 à 85 % de l'arsenic est éliminé en 6 ou 8 jours, pour la troisième 46 % seulement, mais il est facile, comme il a été indiqué, d'expliquer cette différence.

Le cacodylate de soude donné par voie hypodermique s'élimine donc en majeure partie par les urines. Comme dans le cas précédent, l'élimination a lieu surtout au début, elle est beaucoup plus rapide que lorsque le médicament est administré par voie stomacale.

Le volume d'urine émise semble aussi subir une diminution notable, le liquide n'a jamais l'odeur alliagée.

Je n'ai pas cru devoir m'occuper du mode d'administration par injection intra-veineuse, qui est d'un usage difficile dans la pratique. D'ailleurs, Rabuteau a fait à ce sujet une expérience que je me contenterai de rapporter. « L'urine d'un chien qui avait reçu dans les veines 2 grammes d'acide cacodylique, en contenait une quantité relativement considérable, bien qu'elle eût été émise 15 minutes seulement

après l'ingestion de cet acide. Elle en contenait même davantage que l'urine recueillie dans la vessie après la mort de l'animal, survenue la nuit suivante ¹ ».

III. — ETAT SOUS LEQUEL S'ÉLIMINE LE CACODYLATE DE SOUDE PAR LES URINES

Cette question offre un intérêt aussi considérable que celle de l'élimination. Etant donné la rapidité avec laquelle s'élimine le cacodylate de soude, quel qu'ait été le mode d'administration, rapidité surtout notable au début, il semble que la majeure partie ne doit subir dans l'organisme aucune modification. Mais une faible quantité, celle qui s'élimine à la fin si lentement, pourrait bien être transformée par suite de son long séjour dans l'économie. Or, lorsqu'une substance de nature complexe introduite dans l'organisme y subit une transformation, en général elle est ramenée à un état de complexité moins considérable. Témoins les combinaisons organiques phosphorées de nature complexe, lécithines, nucléines, nucléo-albumines, légumines, cong lutines, etc., qui, introduites dans l'organisme, ont leur phosphore transformé en phosphates dans les proportions de 98 à 99 %. Le reste sort de l'économie sous forme organique, imparfaitement oxydé ².

Il y a donc lieu de se demander si une combinaison arsenicale telle que l'acide cacodylique ne serait pas transformée en acide arsenique. Si la recherche précédente est négative, l'acide cacodylique s'élimine-t-il en nature ou une partie

¹ Rabuteau. Loc. cit.

² A. Gautier. *Chimie biologique*, pag. 47.

plus ou moins considérable est-elle transformée en une combinaison complexe ?

Au début, la solution de la question est facile à établir, mais se complique à la fin, à cause des proportions excessivement faibles de cacodylate qui se trouvent dans les urines.

Il ne m'a jamais été possible, même au début de l'élimination et en opérant sur des quantités relativement considérables (1 à 2 litres d'urine), d'obtenir un résultat positif dans la recherche de l'acide arsenique, quelles que soient les longues et minutieuses précautions que j'ai employées pour le séparer et le caractériser ensuite à l'appareil de Marsh.

Au contraire, j'ai toujours pu établir d'une façon positive la présence de l'acide cacodylique en employant une réaction indiquée par Rabuteau¹ mais un peu modifiée pour son application à l'urine.

Lorsqu'on traite à chaud l'acide cacodylique ou un cacodylate en solution acide en présence d'un excès d'acide phosphoreux, on sent bientôt l'odeur alliagée du cacodyle en même temps qu'on voit des vapeurs denses brûlant avec une flamme très blanche.

Pour caractériser au moyen de cette réaction l'acide cacodylique dans les urines, Rabuteau a indiqué de l'extraire du résidu sec par l'alcool absolu. Afin de diminuer la quantité de matières à traiter ainsi par ce véhicule, dans le cas qui m'occupe où j'ai opéré souvent sur deux litres d'urine, j'ai brûlé en majeure partie les matières organiques, tantôt par le permanganate de potasse en solution acide, tantôt par l'acide azotique, qui sont l'un et l'autre sans action sur l'acide cacodylique.

J'ai toujours obtenu la réaction de Rabuteau, qui démontre

¹ Rabuteau, *Loc. cit.*

dans l'urine la présence de l'acide cacodylique en nature.

Les recherches qui concernent cette question à la fin de l'élimination, sont moins positives, mais aussi beaucoup plus délicates. Il me suffira de dire que je n'ai jamais pu déceler, même dans un volume considérable d'urine, la présence d'arséniate et que, sauf dans quelques cas, la réaction de Rabuteau a été impuissante à résoudre la question. Cependant quelquefois j'ai perçu une odeur alliagée marquée, décelant probablement la présence d'acide cacodylique en nature.

Il n'est, néanmoins, pas douteux que, dans le cas où le cacodylate est pris par la voie stomacale, une certaine quantité, en vérité, probablement faible, subit une transformation décelée par l'odeur alliagée de l'haleine, de la sueur et l'urine du patient. Deux explications, comme il a été dit ont été données de ce phénomène, l'une par A. Gautier, qui pense que l'acide cacodylique subit, dans le tube digestif, une réduction le transformant en oxyde de cacodyle; l'autre, par Heilier, d'après laquelle il se formerait, au contraire, une petite quantité de sulfure de cacodyle. Dans tous les cas, les recherches que je viens d'indiquer, montrent que c'est seulement une infime partie de la substance qui subit cette transformation et, comme l'a indiqué A. Gautier depuis longtemps, l'administration, par voie hypodermique, semble réduire à une proportion qu'on peut considérer comme négligeable la quantité d'acide cacodylique décomposé.

CHAPITRE IV

Élimination par les autres voies

Dans aucune des expériences qui précèdent, je n'ai retrouvé dans l'urine la quantité totale de l'arsenic introduite dans l'organisme, il fallait donc songer à d'autres voies d'élimination du médicament, telle est la raison qui m'a fait entreprendre les expériences qui suivent.

MATIÈRES FÉCALES. — Dans le cas où le médicament est administré par la voie stomacale, il n'est pas surprenant que l'on retrouve, dans les matières fécales, une certaine quantité d'arsenic ; il n'y a pas là, à proprement parler, élimination du médicament, mais un phénomène d'absorption incomplète. J'ai fait, à ce sujet, quelques expériences en tenant compte toutefois de l'observation de A. Gautier, qui a trouvé de l'arsenic dans les fèces en quantité négligeable, comme il le dit lui même.

Expérience I. — M. B.... absorbe $0^{\text{gr}},20$ de cacodylate de soude par la voie stomacale. Il a été retrouvé $0^{\text{gr}},002$ d'arsenic dans les fèces des 24 heures qui suivent l'absorption.

Expérience II. — M. C.... absorbe $0^{\text{gr}},20$ de cacodylate de soude, il a été retrouvé $0^{\text{gr}},005$ d'arsenic dans les matières fécales.

Dans le cas de l'administration par voie hypodermique, si on retrouve de l'arsenic dans les fèces, il y aura là un véritable phénomène d'élimination. En opérant sur les fèces de M. M..., malade de l'Hôpital-Général, qui prenait tous les deux jours une injection hypodermique, contenant 0^{gr}.10 de cacodylate de soude, j'ai pu obtenir de faibles traces d'arsenic. Il semble donc qu'il s'élimine en petite quantité par cette voie.

BILE. — Quel que soit le soin que j'ai apporté à la recherche de l'arsenic dans la bile, après administration du cacodylate de soude par les deux voies habituelles, en aucun cas, il ne m'a été possible de le déceler. Les expériences ont été faites avec la bile de tous les chiens que j'ai sacrifiés pour obtenir les résultats que l'on trouvera plus loin, et d'un homme dont j'ai pu faire l'autopsie partielle.

SALIVE. — Les glandes salivaires ne contiennent pas trace d'arsenic d'après A. Gautier. Le 16 mai, mon excellent ami Blanc veut bien, avec moi-même, se soumettre au traitement du cacodylate de soude. Après avoir absorbé chacun 0 gr. 30 de sel, nous nous sommes lavé la bouche à maintes reprises ; une heure après seulement et durant 24 heures, nous recueillons 225 cc. de salive qui contiennent 0^{mlgr} 1 environ d'arsenic. Durant toute la journée qui a suivi l'absorption, nous percevons une saveur alliagée très nette.

5 jours après, nous recueillons 190 cc. de salive où la présence de l'arsenic n'a été démontrée que d'une façon douteuse.

SUEUR. — J'ai pu opérer sur des quantités notables de

sueur grâce à l'obligeance de M. le Professeur Mairét et de son chef de clinique M. le Dr Ardin-Delteil, lesquels ont bien voulu mettre à ma disposition un appareil imaginé par eux ; je suis heureux de leur exprimer ici toute ma reconnaissance.

A. Gautier n'a pas étudié ce liquide au point de vue de sa teneur en arsenic. J'ai recueilli 100 cc. de sueur émise par un homme n'ayant subi aucun traitement arsenical, et bien que la peau contienne normalement cette substance, il ne m'a pas été possible de la déceler dans ce liquide.

Expérience I. — M. G..., de l'asile, prend par voie stomacale 0 gr. 30 de cacodylate de soude et émet 290 cc. de sueur où je retrouve des traces très faibles d'arsenic, indosables, mais cependant nettes.

Expérience II. — M. X..., de l'asile, reçoit par voie hypodermique, 0 gr 30 de cacodylate de soude, le patient n'a pas pu rester plus d'une heure dans l'appareil et n'a fourni que 80 cc. de sueur où il n'a été trouvé aucune trace d'arsenic.

Il résulte de ces expériences que par absorption stomacale une partie de l'arsenic du cacodylate s'éliminerait bien par la sueur, ce qui n'aurait *peut-être* pas lieu après administration par voie hypodermique. Ces résultats seraient d'accord avec l'odeur alliagée que possède la sueur dans le premier cas. Toutefois, un doute persiste pour la seconde expérience, due au peu de liquide recueilli.

LAIT. — L'arsenic existe à l'état normal dans ce liquide, en petite quantité (A. Gautier).

Pour ma part, en examinant un litre de lait d'une chèvre qui avait absorbé 0 gr. 30 de cacodylate de soude par la voie stomacale et fournissait 3 litres de lait par jour, je n'ai trouvé qu'un très léger anneau d'arsenic pouvant provenir de l'arsenic normal.

CHAPITRE V.

Répartition du cacodylate de soude dans l'organisme.

D'après ce qui précède, la majeure partie du sel, après avoir pénétré dans l'organisme, s'élimine d'abord rapidement par la voie urinaire, une petite quantité seulement se retrouve dans la salive, la sueur, etc. L'élimination devient ensuite très lente et une certaine proportion, à la vérité très faible, doit se fixer dans l'organisme. Il convenait de rechercher, pour compléter cette étude, si certains organes ne constituaient pas un lieu de localisation spécial pour le médicament. Pour atteindre ce but j'ai recherché la présence de l'arsenic dans divers organes, après un traitement au cacodylate de soude par les 2 modes principaux d'administration. Les quantités de métalloïde que l'on retrouve ainsi sont toujours très faibles. Les expériences ont été faites, quand la chose était possible, avec 50 grammes d'organes soigneusement lavés à l'eau pour les débarrasser du liquide et du sang qui les baignent, auxquels aurait pu être imputée la présence de l'arsenic¹.

¹ Mon excellent ami, M. Triol, interne des Hôpitaux, a eu l'amabilité de me guider dans l'autopsie des divers animaux je suis heureux de lui adresser ici mes plus vifs remerciements.

En dehors de deux observations publiées par Pagel postérieurement à la communication que j'ai faite avec M. Imbert à l'Académie des sciences, aucun travail n'a été publié à ce sujet.

I. — RÉPARTITION APRÈS ABSORPTION PAR VOIE STOMACALE.

Expérience I.

Le 17 mai, à 5 heures du soir, il est introduit 0^{gr},10 de cacodylate de soude dans la cavité buccale d'un lapin de 1650 gram. L'animal est sacrifié le 20 à 10 h. 1/2 du matin. Les divers organes n'offraient rien d'anormal, les principaux ont été traités séparément. Suivent les résultats de l'expérience :

ORGANES	POIDS des Organes	POIDS d'Organe mis en œuvre	ARSENIC trouvé dans le poids d'Organe mis en œuvre	ARSENIC contenu dans l'Organe total
Foie.....	103 gr	50 gr	0 ^{mgr} 1	0 ^{mgr} 2
Reins.....	13	13	Traces	Traces
Muscle.....	»	72	Moins de 0 ^{mgr} 05	»
Poumons	8	8	0 ^{mgr} 05	0 ^{mgr} 05
Intestins et mat. fécales	»	50	Moins de 0 ^{mgr} 05	»
Cerveau.....	8	8	Néant	Néant
Sang	»	7	Néant	»
Peau et poils.	»	10	Traces	»

Le médicament se retrouve dans le foie, les muscles, les poumons, la peau y compris le poil. Si l'on tient compte du faible poids du poumon (8 gram.), on peut dire que proportionnellement il a retenu une plus forte quantité d'arsenic

que le foie (103 gram.). Il y a là une relation évidente entre l'arsenic localisé dans cet organe et l'odeur alliagée de l'haleine de l'animal soumis au traitement.

Expérience II

Le 8 juin, à 9 heures du matin, j'ai fait absorber dans une boulette de viande 1 gram. de cacodylate de soude à un chien de 16 kilogr. L'animal est sacrifié à 5 heures du soir, soit 8 heures après. Le tableau suivant donne les organes sur lesquels j'ai opéré et les quantités trouvées.

ORGANES	POIDS des organes	POIDS d'organe mis en œuvre	ARSENIC trouvé dans le poids d'organe mis en œuvre	ARSENIC contenu dans l'organe total
Foie	520 gr.	50 gr.	0 ^{mgr} ,1	1 ^{mgr} ,0
Bile	»	»	»	Néant.
Reins	95	50	0 ^{mgr} ,05	0 ^{mgr} ,1
Muscle	»	50	0 ^{mgr} ,05	»
Poumons	200	50	0 ^{mgr} ,075	0 3
Cerveau	85	50	0 ^{mgr} ,05	Moins de 0 ^{mgr}
Rate	35	35	0 ^{mgr} ,05	0 ^{mgr} ,05
Peau et poils.	»	50	0 ^{mgr} ,075	»
Sang { Globules ..	»	60	Moins de 0 ^{mgr} ,05	»
{ Sérum ...	»	203	Néant.	»

La quantité de médicament retenu par l'organisme est encore très faible, il n'y a pas de localisation bien marquée comme dans le cas précédent, toutefois le poumon paraît en contenir encore une proportion plus considérable. A poids égal, les organes qui en contiennent le plus sont par ordre décroissant : le foie, le poumon, la peau et les poils. C'est dans les globules sanguins et à l'exclusion du sérum que l'on retrouve l'arsenic, fait conforme aux résultats de Delpeuch et Besredka pour l'arsenic minéral.

Expérience III

Un chien de 19 kilogr. absorbe tous les jours 0^{gr},50 de cacodylate de soude du 12 au 20 juin inclusivement, soit 4^{gr},50 de sel. Il est sacrifié le 21 au matin. L'animal n'a pas paru incommodé par cette dose, à peine avait-il eu quelques vomissements le 9^e jour ; les organes ne présentaient d'ailleurs rien d'anormal.

ORGANES	POIDS des organes	POIDS d'organe mis en œuvre	ARSENIC trouvé dans le poids d'organe mis en œuvre	ARSENIC contenu dans l'organe total
Foie	560 gr.	50 gr.	0 ^{mgr} ,075	6 ^{mgr} ,825
Bile.....	»	»	»	Néant
Reins	85	50	Traces bien faibles	»
Muscle	»	50	0 ^{mgr} ,05	»
Poumons	200	50	0 ^{mgr} ,05	0 ^{mgr} ,2
Cerveau	80	50	Traces	»
Rate.....	100	50	0 ^{mgr} ,05	0 ^{mgr} ,1
Peau et poils.	»	50	0 ^{mgr} ,1	»
Sang	»	50	Traces à peine sensibles	»
Tissu adipeux	»	50	0 ^{mgr} ,075	»
Os.....	»	50	0 ^{mgr} ,075	»
Urine	»	63 cc.	0 ^{mgr} ,1	»

Malgré la dose considérable de médicament absorbé, la quantité qui reste dans l'organisme est très faible, la substance s'est diffusée en quelque sorte dans tout le corps. Les anneaux pour un même poids d'organe se classent nettement ainsi par ordre de décroissance :

1 ^o anneau très net.	2 ^o quantités plus faibles.	3 ^o simples traces.
Peau et poils.	Rate.	Cerveau.
Foie.	Muscle.	Reins.
Tissu adipeux.	Poumon.	Sang.
Os.		

II. — RÉPARTITION APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE HYPODERMIQUE.

Expérience I

Un chien de 31 kilogr. reçoit, le 26 juin, une injection hypodermique de 0^{gr}50 de cacodylate de soude. La même dose est répétée les 27, 28, 29, 30 juin et 1^{er} juillet, soit six jours. L'animal est sacrifié le 2 juillet, il n'avait donné aucun signe de malaise ; les organes paraissent absolument sains.

ORGANES	POIDS des Organes	POIDS d'Organe mis en œuvre	ARSENIC trouvé dans le poids d'Organe mis en œuvre	ARSENIC contenu dans l'Organe total
Foie.....	345 gr	50 gr	Moins de 0 ^m gr 05	»
Bile.....	»	»	»	Néant
Reins.....	125	50	Traces	»
Muscle.....	»	50	Traces	»
Poumons....	250	50	0 ^m gr 05	0 ^m gr 25
Cerveau.....	85	50	Traces douteuses	»
Rate.....	210	50	Traces bien faibles	»
Peau et poils.	»	50	0 ^m gr 075	»
Sang.....	»	50	Traces très faibles	»
Tissu adipeux	»	50	0 ^m gr 05	»
Os.....	»	50	0 ^m gr 05	»
Urine.....	»	80 cc.	0 ^m gr 075	»

La répartition s'est encore faite dans tous les organes en quantité très faible, il est vrai, à cause d'une élimination probablement rapide par les urines. Les tubes se rangent ainsi par ordre décroissant : peau et poils, poumon, os, tissu adipeux, enfin foie, reins, rate, muscle et sang.

Expérience II

Un homme de la salle Saint-Charles (hôpital Général) prenait quelques jours avant sa mort, et chaque jour, 0^{gr}10 de cacodylate de soude en injections hypodermiques. Il est regrettable que l'autorisation d'une autopsie complète m'ait été refusée, je n'ai pu opérer que sur les organes suivants :

ORGANES	POIDS de l'organe	POIDS d'organe mis en œuvre	QUANTITÉ D'ARSENIC pour le poids d'organe mis en œuvre	QUANTITÉ d'As pour l'or- gane total
Foie.....	1395 gr	100 gr.	0 ^{mgr} ,075	1 ^{mgr} ,05
Bile.....	27	27	Néant.	»
Rate.....	160	100	Néant.	»
Reins.....	300	100	Moins de 0 ^{mgr} ,05	»

Ces expériences permettent pourtant de confirmer partiellement celles qui ont été faites sur les animaux. Le foie n'a retenu qu'une quantité très faible de substance médicamenteuse.

Je rapprocherai des résultats précédents les deux expériences de Pagel¹.

Expérience I. — Un lapin est sacrifié après avoir reçu, pendant 18 jours, 18 injections de cacodylate de soude correspondant à 0^{gr},18 d'arsenic. Chaque jour, les urines ont été examinées, et dès la première émission on obtenait un volumineux anneau d'arsenic.

A l'autopsie, l'urine de la vessie donne un anneau énorme.

¹ C. Pagel. Nouveau procédé de destruction des matières organiques, thèse Doct en ph. Nancy, 1900.

Le cerveau, pas d'anneau. Le foie, des traces. Le cœur, pas d'anneau. Les poumons, un anneau très faible.

Expérience II. — Un lapin reçoit chaque jour, pendant 10 jours, une injection de 0^{gr},05 de cacodylate de soude. Il succombe à la dixième opération. A l'autopsie, aucun organe n'a décelé à l'auteur la présence de l'arsenic ; cependant le foie, les intestins, les poumons donnent une effluve. Par contre le liquide de la vessie et les reins fournissent un énorme anneau.

Pagel a eu l'heureuse idée de comparer ces résultats avec ceux fournis par un lapin ayant reçu 0^{gr},01 d'arsenic à l'état d'arséniate de soude. Dans ce dernier cas, il a trouvé que les 3/4 de la substance s'étaient localisés dans le foie, le poumon et le rein.

Les phénomènes d'élimination et de localisation de l'arsenic minéral et de l'arsenic organique à l'état d'acide cacodylique offrent une différence marquée.

Mais, en somme, quel que soit le mode d'administration du cacodylate de soude, absorption par voie stomacale, ou injection hypodermique, dans l'un et l'autre cas on retrouve, presque aussitôt dans l'urine, la majeure partie de la substance qui a passé dans l'organisme ; l'élimination du reste est ensuite lente, mais cependant plus rapide dans le cas de l'injection : le médicament se diffuse à travers l'organisme, qui n'en retient que des traces malgré les proportions faibles ou massives administrées.

CONCLUSIONS

Des faits d'une certaine importance découlent, me semble-t-il, des expériences que je viens d'exposer ; je les résumerai en quelques lignes.

L'acide cacodylique, qui se trouve dans l'organisme sous forme de sel sodique, peut se retrouver en totalité par la méthode que j'ai indiquée, c'est-à-dire la destruction des matières organiques par le procédé Ar. Gautier, la transformation de l'acide cacodylique en acide arsénique par oxydation pyrogénée au moyen du nitrate de potasse et de la potasse et la recherche à l'appareil de Marsh.

Le médicament absorbé par l'une quelconque des deux voies qui ont été préconisées, passe en nature et en majeure partie dans les urines. Cependant, lorsque l'administration a eu lieu par la voie stomacale, une certaine partie, que je crois très faible, à la vérité, s'exhale par les poumons en communiquant à l'haleine une odeur alliée fétide, que Gautier attribue à de l'oxyde de cacodyle et Heilner à du sulfure de cacodyle se produisant dans le tube digestif. Ces substances s'éliminent ainsi non seulement par les poumons, mais encore par la sueur, et l'urine elle-même possède une odeur alliée marquée.

De plus, mon travail répond à la question que Hayem, d'une part à l'Académie de médecine, Barth, d'autre part,

à la Société médicale des Hôpitaux, ont posée au professeur Arm. Gautier. Barth disait, en effet, dans la séance du 2 mars 1900 : « Il serait bon maintenant d'être fixé sur le mode d'élimination de l'acide cacodylique ».

Mes expériences, confirmées d'ailleurs par celles de Pagel, démontrent que la majeure partie de la substance, quel que soit le mode d'administration, s'élimine par les urines. Quand la dose est massive, une partie paraît ne pas être absorbée et est rejetée par les fèces ; mais une quantité très faible s'élimine aussi par d'autres voies, tandis que l'organisme ne retient que des proportions infimes de substance arsenicale en quelque sorte à l'état de diffusion.

La durée de l'élimination, après absorption par voie stomacale, est beaucoup plus longue (de 20 à 30 jours) que par administration par voie hypodermique (8 jours).

De cette durée d'élimination A. Gautier¹ conclut, au point de vue de l'administration du médicament, qu'il vaut mieux le donner sous forme d'injections hypodermiques qui doivent être effectuées par périodes de 8 à 10 jours, avec de longs intervalles de repos.

Le Dr Péraldi² pense d'autre part que, vu l'élimination considérable du médicament durant le premier jour, l'intégrité des deux grands organes chargés de l'élimination des poisons, les reins et le foie, est une condition essentielle du succès de la médication cacodylique. Il explique ainsi, par le mauvais état des reins, les phénomènes d'albuminurie qui ont été plus d'une fois constatés chez certains malades et considérés comme un accident de cette médication. Il en

¹ Note de H. Imbert et Badel, présentée à l'Académie de Médecine, 26 février 1900.

² Péraldi. La médication cacodylique. Thèse Montpellier, 1900.

tire une contre-indication formelle dans les cas où l'émonctoïre rénal ne fonctionnerait pas parfaitement.

Si l'on compare la localisation de l'acide cacodylique à celle de l'arsenic minéral, bien que dans ce dernier cas les divers expérimentateurs ne soient pas d'accord, il n'en résulte pas moins une différence notable. Si pour Ludwig, Garnier et Chapuis, c'est surtout dans les reins et le foie que se localise le toxique, pour Scolosuboff et pour Ogier ce serait de préférence dans la moelle et le cerveau. Pagel a retrouvé l'arsenic injecté sous forme d'arséniate à un lapin, dans le foie, le poumon et le rein dans les proportions des $\frac{3}{4}$ de la substance administrée. L'arsenic minéral se localise donc bien dans l'organisme, ou plutôt s'y fixe comme dit Ogier. Les lieux d'élection du toxique peuvent être variables d'un animal à l'autre, voire même avec l'état morbide des divers organes de deux animaux de même espèce. Avec l'acide cacodylique, rien de semblable ne paraît se produire. Il n'y a pas de localisation proprement dite, mais une diffusion de très faible quantité de substance dans tout l'organisme. Seule, la peau et ses annexes semblerait, ainsi que l'a prévu Arm. Gautier, retenir des proportions plus considérables d'acide cacodylique.

Au point de vue toxicologique, l'expert ne devra pas oublier que la durée de l'élimination du médicament peut être très prolongée surtout après absorption par voie stomacale.

Par contre, la quantité d'arsenic trouvée dans les divers organes sera toujours, suivant moi, très faible ; seule l'urine ou le tube digestif peuvent en contenir des quantités notables. Dans ce cas, la réaction de Rabuteau permettra, le plus souvent, d'affirmer ou d'infirmer la présence de l'acide cacodylique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BALZER et GRIFFON. — Erythrodermie par l'acide cacodylique. —
Ann. de dermatologie et de syphiligr., 8 juillet 1897.
- BARTH. — Société médicale des Hôpitaux, 2 mars 1900.
- BESREDKA. — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication arsenicale.
Ann. de l'Institut Pasteur, 1889, pag. 49 et 209.
- BROUARDEL et POUCHET. — Acad. de médecine, 2 juillet 1889.
- CHAPUIS. — Influence des corps gras sur l'absorption de l'arsenic.
Thèse. Lyon, 1879.
- Précis de toxicologie. Chap. I, 1889.
- DALCHÉ. — La médication cacodylique. Bulletin médical, 24 fév.
1900. Société médicale des Hôpitaux, 23 février, 2 mars
1900.
- DANLOS. — Traitement de diverses dermatoses par l'acide cacody-
lique. Société dermatologie, juin 1896. Société médicale
des Hôpitaux. 19 juin 1899, 23 février, 2 mars 1900.
L'acide cacodylique et les cacodylates, XIII^e Congrès des
Sciences médicales. Paris, 4 août 1900.
- DELPEUCH. — De l'action de l'arsenic sur le sang. Paris, 1880.
- DRAGGENDORF. — Toxicologie. Trad. Ritter, pag. 53.
- GARNIER. — Localisation de l'arsenic dans le foie. Nancy, 1883.
- GAUTIER (Ar.). — Recherche et dosage de très petites quantités
d'arsenic dans les organes. Ann. Ch. et Phys., 5^e série,
tom. VIII, pag. 384, 1876 et C. R. Ac. Sc., tom. CXXIX,
pag. 936, 1899.
- Emplois thérapeutiques de l'acide cacodylique et de ses
dérivés. — Acad. de médecine, 6 juin, 31 octobre 1899.
Société médicale des Hôpitaux, 2 mars 1900.

- GAUTIER (Ar.). — Existence normale de l'arsenic chez les animaux. C. R. Ac. Sc., tom. CXXIX, pag. 929, 1899, tom. CXXX, pag. 284. Acad. médéc., 6 févr. 1900.
- La fonction menstruelle et le rut des animaux. C. R. Ac. Sc., tom. CXXXI, pag. 361 et Ac. médéc., 7 août 1900.
- Chimie biologique, pag. 47.
- GRASSET. — Semaine médicale, 14 mars 1900.
- HAYEM. — Acad. méd., 6 juin 1899. Société médic. des Hôpitaux, 23 février, 2 mars 1900.
- IMBERT (H.) et BADEL. — Elimination du cacodylate de soude par les urines après absorption par voie stomacale. C. R. Ac. Sc., tom. CXXX, pag. 581 et Ac. médéc., 26 février 1900.
- LETULLE. — Injections de cacodylate de soude. Presse médicale, 28 avril 1900.
- MANQUAT. — Traité de thérapeutique. I, 828, 1897.
- OGIER. — Chimie toxicologique. Chap. I, 1899.
- PAGEL. — Nouveau mode de destruction des mat. org., Nancy, 1900.
- PÉRALDI. — La médication cacodylique. Montpellier, 1900.
- RABUTEAU. — Effets de l'acide cacodylique sur l'organisme normal. Soc. de Biologie, 24 juin 1882.
- RENAUT. — Injections rectales d'arsenic. Acad. médéc., 30 mai 1899. Société médicale des Hôpitaux, 2 mars 1900.
- RILLE. — Wiener dermat. Gesellsch., 28 octobre 1896. Wissenschaftl. Erze Gesellsch., 25 février 1899.
- ROBERT SIMON. — Gazette hebdomadaire de médecine et chirurgie, 1900, n° 16.
- SCOLOSUBOFF. — Localisation de l'arsenic. C. R. Ac. Sc., tom. LXXXI, pag. 239, 241, 1875.
- VEYRIÈRES et FRENKEL. — Localisation de l'Arsenic après absorption de l'eau de la Bourboule. Soc. dermat. et syph., 7 juin 1900.
- WÜRTZ. — Dictionnaire de Chimie, I, pag. 423.

Vu et permis d'imprimer :

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Comité de l'Université
Ferdinand CASTETS

Vu :

Montpellier le 27 octobre 1900

Le Directeur,
G. MASSOL.

